# 高血压合并支气管哮喘：机制与管理

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0587

孙瑞[1]，潘熠[1]，谭爱华[2,3]，王建新[4]，王璇[1]，张立晶[1*]

**【基金项目】**国家中医药管理局慢性病治未病干预方案制定项目 ZYZB-2020-196
国家中医药管理局标准化项目 SATCM-2015-BZ402

1.100700 北京市，北京中医药大学东直门医院心内科
2.100029 北京市，北京中医药大学博士后流动站
3.438000 湖北省黄岗市，湖北中医药大学附属黄岗中医医院
4.100091 北京市，中国中医科学院西苑医院
*通讯作者：张立晶，主任医师，博士研究生导师，邮箱：dzmyyccu@163.com
注：孙瑞和潘熠是共同第一作者

**【摘要】**高血压和支气管哮喘分别是心血管系统和呼吸系统常见的慢性病。基因易感性、炎症机制以及不良生活方式等均可增加高血压和哮喘发病风险。近年来高血压合并哮喘在发病机制、疾病管理方面的研究已成为热点。本文就高血压和哮喘在发病机制方面的潜在关联以及高血压合并哮喘的科学管理进行综述，为高血压合并哮喘患者的临床研究和治疗提供理论依据。

**【关键词】**高血压;支气管哮喘;综述

**Mechanism and management of hypertension with bronchial asthma**

SUN Rui[1],PAN Yi[1],TAN Aihua[2,3],WANG Jianxing[4],WANG Xuan[1],ZHANG Lijing[1*]
1.Cardiovascular Department, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine Beijing 100700, China
2.Postdoctoral Mobile station, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029，China
3.Huanggang Hospital of TCM, Hubei University of Chinese Medicine, Huanggang 438000，China
4.Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences，Beijing 100091，China
*** Corresponding author**：ZHANG Lijing, Chief physician, Master supervisor；E-mail：dzmyyccu@163.com
SUN Rui and PAN Yi are co-first authors

**【Abstract】**Hypertension and bronchial asthma are common chronic diseases of cardiovascular system and respiratory system. Genetic susceptibility, inflammatory mechanism and unhealthy lifestyle can increase the risk of hypertension and asthma. In recent years, the research on the pathogenesis and disease management of hypertension complicated with asthma has become a hot spot. This paper reviews the potential relationship between hypertension and asthma in pathogenesis and the scientific management of hypertension with asthma, so as to provide a theoretical basis for the clinical research and treatment of hypertension in patients with asthma.

**【Key words】**hypertension；bronchial asthma；review

我国约有 2.45 亿高血压患者[1]以及 4570 万哮喘患者[2],且在我国城区门诊哮喘患者合并症的调查研究显示，合并高血压患者占比 16.4%，在哮喘合并症中居第二位[3]，我国高血压患者中合并哮喘为 1%-4%，尤其对于老年哮喘患者 [4]。传统认为，哮喘和高血压是两个独立的慢性疾病，但近年来随着对疾病认识的不断加深，研究者们发现这两种疾病在发病机制上存在相似之处且相互影响。与非哮喘患者相比，哮喘患者更易患高血压[5]，与传统危险因素无关，血压水平与哮喘的严重程度相关[6]，且高血压患病风险随着肺功能的降低而增加[7]。此外，高血压与哮喘控制不佳有关[8]，并且哮喘患者的肺功能下降与心血管死亡率增加相关[9]。因此，鉴于心血管功能受损和肺功能受损之间相互影响，且高血压合并哮喘人群因药物之间的相互作用可造成额外的健康和经济负担，深入研究二者在发病机制的关联和对高血压合并哮喘患者的科学管理具有重要的公共卫生意义。

## 一、高血压与哮喘相互作用的机制

### 1. 遗传因素对高血压和哮喘的共患具有重要意义

高血压和哮喘的共同发病主要基于潜在的遗传变异。Bragina[10]和 Zolotareva[11]等人采用生物信息学的方法，对可能引起共同发病的基因进行了优先排序，发现对高血压和支气管哮喘合并症发展影响最明显的是 TLR4、CAT、I

L10 和 ANG/RASE4 基因。TLR4 可诱导对入侵病原体的促炎反应，参与病原体识别和先天免疫激活。TLR4 缺乏可通过上调 Bcl-2 受体，损害其凋亡来促进中性粒细胞浸润，从而导致气道高反应性和气道炎症恶化[12]。TLR4 还通过调节 NLRP3 炎性体来调节 Ang II 诱导的平滑肌细胞增殖，从而影响高血压的发生与发展[13]。CAT 是抗氧化系统的一部分，其过表达可以预防高血压[14]，且在哮喘治疗期间活性也更强[15]。IL-10 具有很强的炎症抑制作用，能够诱导 T 细胞对抗原的免疫耐受,也可诱导一氧化氮的产生。 IL-10 在哮喘人群中产生相对不足[16]，其上调也被证明可降低血压和使内皮功能正常化[17]。ANG/RASE4 基因的主要功能是诱导新生血管形成。综上表明炎症、血管生成和氧化应激在两种疾病共同发病中的重要性。这也与临床研究发现的哮喘和高血压发病有相同的病理生理改变如血管重塑、内皮异常与平滑肌细胞异常收缩和增生相一致。

**2.系统性炎症是高血压和哮喘共同的发病基础**

系统性炎症是高血压和哮喘发病机制的基础，也是其产生不良结局和造成疾病负担的基础[18]。研究发现C反应蛋白水平（与白介素-6和高血压相关的全身炎症标志物）与肺功能的下降速度相关[19]。这些发现可能暗示了高血压和哮喘之间的相互关系，而在这一相互关系中，全身炎症对两种疾病的病程均有影响。

目前认为哮喘主要有两种内型：2 型高炎症和 2 型低炎症。研究显示，高血压与哮喘的共同特征是典型的 2 型低炎症内型[20]。与 2 型高炎症内型患者相比，2 型低炎症内型的哮喘患者高血压患病率更高[20]。研究发现，与 2 型低炎症内型相关的细胞因子干扰素-γ（Interferons-γ，INF-γ）促进 M1 巨噬细胞分泌，可直接导致血压升高及不良结局的发生，同时在哮喘患者中 INF -γ 水平升高与气道高反应性和重度哮喘相关[21]。高血压又可促使 T 细胞偏向以 INF -γ 应答增加和 2 型辅助 T 细胞（Th2 细胞）应答降低为特征[21]。因此，合并哮喘的高血压患者，其先天性和适应性免疫特征主要表现为 2 型低炎症内型。这种内型有助于气道高反应性、平滑肌肥大和增生、结构重塑和粘液分泌，同时可导致血管张力和血压升高[22]。因此，合并高血压的哮喘患者往往以晚发、激素不敏感、难治性哮喘为主要临床表现。

此外，白介素（Interleukin，IL）-17 也被证明在高血压发生及其终末器官损伤中发挥重要作用。IL -17 通过增加介质（包括 IL -6、IL -8、IL -10 及 C 反应蛋白）释放,在血管平滑肌细胞中诱导促炎表型[23]。而 IL -17 与哮喘的发病机制也密切相关，其水平升高与中性粒细胞浸润、气道高反应性和糖皮质激素不敏感相关。IL -17 还可诱导肺结构细胞以及气管平滑肌分泌促炎细胞因子，包括肿瘤坏死因子α、IL -1β、IL -6 及嗜酸性粒细胞趋化因子等，这些细胞因子在气道炎症和重塑中发挥重要作用。

INF -γ、IL -17 和 IL -6 等细胞因子间的相互作用可导致高血压和哮喘发生和发展。这些细胞因子通过共同驱动炎症，导致平滑肌细胞增生和纤维蛋白增生，构成了气道和心血管疾病的血管重塑和内皮细胞异常的病理基础,在高血压、哮喘的发病机制中起关键作用。

3. 平滑肌激活

平滑肌是气道和血管实现其生理功能的重要途径，在血管平滑肌细胞(Vascular Smooth Muscle Cells，VSMCs)膜表面分布的钙离子通道和钾离子通道决定了动脉血管腔径和血管张力，也是控制气道张力的最终执行者及各种炎症因子的作用靶点，直接影响气道张力。大电导钙激活钾通道($BK^{+}_{Ca}$)是 VSMCs 上表达最丰富的钾通道，对支气管舒张功能、气道高反应性以及血管收缩和舒张的动态平衡发挥重要调节作用[24]。平滑肌细胞 $BK^{+}_{Ca}$ 通道表达上调导致血管舒张功能障碍，原发性高血压患者平滑肌 $K^{+}_{Ca}$ 通道活性明显高于非高血压者[25]。同时，各种细胞因子与炎症因子如 IL-4、缓激肽以及神经递质如乙酰胆碱、5-羟色胺可激活 $BK^{+}_{Ca}$，参与气道平滑肌的收缩与增值迁移[24]。$BK^{+}_{Ca}$ 的活性与缺氧反应密切相关。支气管哮喘引起的缺氧导致诸如活性氧 (ROS) 产生的增加、细胞内钙的增加、缺氧诱导因子 1α (HIF-1α) 的调节异常，促进 BK β1 亚基表达的降低，导致 BK 通道 $Ca^{2+}$敏感性降低，维持膜去极化，并触发 L 型 $Ca^{2+}$通道的激活，导致高血压的发生[25]。针对 $BK^{+}_{Ca}$ 的治疗可显著降低了气道平滑肌细胞的反应性、血清中细胞因子水平、一氧化氮和炎症细胞的浸润，$BK^{+}_{Ca}$ 通道有望成为治疗气道过敏性炎症的新靶点[24]。

**3.肥胖和代谢功能障碍**

肥胖不仅是哮喘和高血压的主要危险因素，也是影响哮喘控制的重要因素。肥胖引起哮喘风险的增加始于胚胎时期，一项对超过 10 万名参与者的荟萃分析中发现孕妇肥胖和妊娠期间体重增加会增加后代患儿童哮喘和喘息风险[26]。同时，肥胖也是高血压发生发展的关键因素。因肥胖导致的水钠潴留、肾素血管紧张素和交感系统激活、脂肪因子等参与，肥胖者罹患高血压的可能性可增加 3.5 倍，约 60%的高血压可归因于肥胖[27]。对肥胖引发高血压和哮喘的机制进行了研究，发现肥胖会增加气道高反应性的风险，许多伴有肥胖的哮喘患者往往具有全身炎症、胰岛素抵抗和/或脂质代谢的改变所介导的 Th1 激活反应[28]。肥胖可使 CD4 细胞向 Th1 极化，也会使促炎性 M1 巨噬细胞的浸润，直接导致血压升高[29]。此外，白色脂肪组织中的脂肪细胞、炎性巨噬细胞分泌的 IL-6，可通过甲基化等过程直接导致哮喘和高血压的发生[30]。

**4.膳食盐**

膳食盐的摄入量与心血管疾病发生相关，尤其高盐摄入与血压升高之间关系已经被充分证实。高盐摄入除了通过肾脏、交感神经系统和血管系统对机体产生影响外，高盐摄入通过 Th17 细胞对免疫系统也产生着深刻影响。研究发现，高盐饮食通过改变肠道微生物组方式促进 Th17 细胞的生成，从而在盐摄入量与高血压、哮喘之间的关系发挥调节作用[31]。Th17 细胞因子通过增加上皮来源的嗜中性趋化因子的分泌将嗜中性粒细胞募集到气道。上皮细胞分泌的 IL-1β 和 IL-23 在 Th17 的刺激下诱发中性粒细胞炎症[32]。此外，Th17 细胞因子还诱导粘液细胞化生，并对气道平滑肌产生多效作用，导致气道变窄，气道不可逆性阻塞。此外，Javaid 等人研究发现将哮喘患者的膳食盐摄入增加后，其体内的组胺水平也显著增加，限制哮喘患者的盐分摄入可改善哮喘症状，减少支气管扩张剂的使用[33]。

**二、高血压合并哮喘患者的管理**

高血压合并哮喘患者的治疗应多管齐下，包括控制两种疾病、治疗其合并症以及改变生活方式。因降压药或哮喘控制药可能对血压或哮喘的控制产生影响，因此最大限度地采取预防措施、尽量少用和慎用某些特定的降压药和治疗哮喘药物以及充分的非药物治疗尤为重要。钙离子拮抗剂通过阻断或减少细胞外 $Ca^{2+}$ 向细胞内流动的数量，这类药物除能松弛血管平滑肌外，还可抑制支气管平滑肌收缩，组织肥大细胞释放组织胺等介质，降低肺血管阻力及舒张肺血管，故可成为高血压合并哮喘患者的首选用药。肾素-血管紧张素系统抑制剂在抑制哮喘气道重塑中效果显著,值得临床推广使用。病情不稳定的哮喘患者应禁用非选择性β受体阻滞剂，选择性β1 受体阻滞剂也应该条件性使用。

**1.高血压合并哮喘患者的降压治疗**

中国高血压防治指南[34]指出常用的五大类降压药均可作为初始降压治疗用药，但指南建议应根据特殊人群的类型以及合并症选择有针对性的药物进行个体化治疗。因此就合并哮喘的高血压患者而言，降压治疗应考虑哮喘与各种药物之间相关的问题（表 1）。

表 1:  降压药物和适应症

| 药物类型 | 适应症 | 副作用和注意事项 | 针对哮喘的考虑因素 |
|---|---|---|---|
| 噻嗪类利尿剂 | 一线或附加药物 | 低钾或低钠 | 短效β受体激动剂、茶碱和糖皮质激素用量增多的情况下，可降低血钾，需慎用 |
| ACEI | 慢性肾脏病、充血性心力衰竭和心肌梗死的一线或附加药物 | 可升高血钾和肌酐水平；血管神经性水肿；妊娠妇女禁用 | 诱发咳嗽；诱发或加重哮喘，需慎用 |
| ARB | 慢性肾脏病、充血性心力衰竭和心肌梗死的一线或附加药物 | 可升高血钾和肌酐水平；血管神经性水肿；妊娠妇女禁用 | 可降低支气管反应性；有望成为哮喘合并高血压一线选择 |
| CCB | 一线或附加药物 | 水肿；与 β-B 联用时，可能出现便秘和心脏传导阻滞 | 可能对平滑肌收缩和触发因素产生有益作用，因此建议哮喘合并高血压时首选 |
| β-B | 不建议单药治疗；适用于充血性心力衰竭、心肌梗死和心律失常 | 可能出现心动过缓、疲劳、失眠；外周循环、糖脂代谢受损 | 可诱发支气管痉挛；哮喘病情不稳定患者和重度气流阻塞患者禁用 |

注：ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂(Angiotensin-converting enzyme inhibitors)；ARB:血管紧张素受体拮抗剂(Angiotonin Receptor Blocker); CCB:钙离子通道阻滞剂(Calcium Channel Blockers)；β-B：β受体阻滞剂(Beta-blockers)

**1.β受体阻滞剂**

β受体阻滞剂(Beta-blockers, β-B)根据受体选择性不同，可分为非选择性β-B受体阻滞剂（同时靶向β1和β2肾上腺素能受体）以及相对的心脏选择性（主要靶向β1受体）。一项Meta分析发现接受β受体阻滞剂短期治疗可使哮喘患者的1秒量有小幅度下降（-6.9%），但只有接受非选择性β-B治疗的患者症状增多[35]。此外，该研究还发现β-B可使支气管哮喘患者对β2受体激动剂的药物反应下降，其中选择性β-B使药物作用减弱，但非选择性受体阻滞剂则可使药物作用消失。这就提示，β-B可对支气管哮喘患者的药物治疗产生不良影响。但也有研究认为心脏选择性β-B不会对轻中度慢性气道疾病患者的临床症状、肺功能以及急救药物的使用产生影响[36]。考虑到β-B产生的支气管收缩效应及对β2受体激动剂的治疗效果的影响，病情不稳定的哮喘患者或者重度气道阻塞患者，应禁用β-B。此外，大多数情况下并不推荐将β-B用于高血压的单药治疗，对于合并心律失常、心肌梗死、充血性心衰等强适应症时，可以使用心脏选择性β-B（最好是小剂量）[34]。

**2.血管紧张素转化酶抑制剂**

使用 ACEI 可能会出现药物相关的咳嗽，接近五分之一的患者因咳嗽而停用 ACEI，其原因是 ACEI 抑制缓激肽包括其他参与炎症反应的肽类物质的分解，以及与增加缓激肽依赖性气道感觉神经纤维的敏感性有关。一项高血压合并哮喘患者的病例对照试验发现，ACEI 与哮喘发病率增加有关，包括增加 SABA 用量、增加急诊就诊或住院次数，以及增加全身性糖皮质激素用量[8]。鉴于目前 ACEI 已经成为主要的降压药物，且大多数哮喘患者可以耐受 ACEI，因此哮喘合并高血压并非 ACEI 的禁忌证，哮喘合并高血压患者可选用 ACEI 作用一线降压用药。但临床医师应注意使用 ACEI 可能对少数哮喘患者产生的有害影响并需要及时做出鉴别及处理。

**3.血管紧张素受体拮抗剂**

ARB 通过阻断血管紧张素 I 型受体而发挥降压作用。研究发现与哮喘非急性发作期相比，急性发作期患者的血管紧张素 II 和肾素水平明显升高[37]。这提示肾素-血管紧张素系统在哮喘的发病机理中可能起着重要的作用。研究进一步发现拮抗血管紧张素 II 受体可显著降低过敏性哮喘小鼠的肺组织支气管肺泡灌洗液中免疫细胞的数量，并可较少 Th2 型（IL-4，IL-5 和 IL-13）和 Th1 型细胞因子（IL-2 和 IFN-γ）的表达，表明 ARB 具有潜在的抗过敏作用[38]。而通过抑制血管紧张素 II 受体可减轻支气管高反应性，降低支气管平滑肌的收缩。此外，ARB 也不会导致咳嗽或引起气道反应性增加，且不良反应较少。近年来，ACE2 / Ang（1-7）/ Mas 受体途径被认为是哮喘的潜在治疗靶标[39]，因其可缓解过敏性气道炎症，降低气道高反应性和减缓气道重塑[40]。鉴于 ARB 可同时解决高血压和哮喘的靶向通路，且不影响 ACE 激肽酶的功能，不会导致咳嗽也不增加气道反应性，因此 ARB 有望成为作用于肾素-血管紧张素系统的高血压合并哮喘患者的首选降压药物。

**4.钙通道阻滞剂**

$Ca^{+2}$ 依赖性的兴奋收缩偶联和刺激分泌偶联机制是支气管哮喘病生理的中心环节，因此 $Ca^{+2}$ 参与支气管收缩、肥大细胞介质释放、迷走神经反射刺激，气道粘膜腺分泌、嗜酸性粒细胞趋化性甚至平滑肌重塑的全过程[41]。CCB 有减少平滑肌收缩，缓解支气管痉挛，并且诱导支气管轻度扩张的作用，因此 CCB 有肯定的抗哮喘作用，研究也发现其可改善肺功能[42]、改善重症哮喘患者的气道重塑，CCB 是哮喘合并高血压患者的首选治疗[34]，尤其对于合并冠心病等心血管疾病具有绝对的适应症。

**5.噻嗪类利尿剂**

小剂量噻嗪类药物（单独使用或与其他药物联合使用）用于高血压的一线治疗。对于正在服用利尿药和短效β受体激动剂的高血压合并哮喘患者，在增加茶碱和糖皮质激素用量情况下，可能进一步增加低钾血症的发生风险。此外，利尿剂还可增加血细胞容积，使支气管粘液分泌较少，影响排痰。因此正接受糖皮质激素、茶碱和大剂量β2 受体激动剂治疗的哮喘患者应慎用噻嗪类利尿剂。

## 三、高血压患者的哮喘药物治疗

哮喘治疗药物有β2 受体激动剂、糖皮质激素、白三烯调节剂、茶碱类药物、抗胆碱药物、抗组胺药物、肥大细胞膜稳定剂、选择性 Th2 细胞因子抑制剂（甲磺司特）、重组人源化抗 IgE 单克隆抗体（奥马珠单抗）、抗 IL-5 单抗（美泊利单抗）等，其中某些抗哮喘药物对血压有影响[43]。

β受体激动剂可升高或加重已有的高血压，频繁使用短效β2 受体激动剂也与心血管风险增加相关，可能导致或加重高血压。较大剂量的口服糖皮质激素可诱发水钠潴留，高血压是接受全身性糖皮质激素治疗后主要的心血管并发症，因此对于需使用口服糖皮质激素的哮喘患者需重点关注血压。同样，其可加重高血压或影响其他降压药物的降压效果。因此，应尽可能减少全身性糖皮质激素和β2 受体激动剂的使用。

吸入性糖皮质激素对血压的影响很小。应用低剂量吸入性糖皮质激素可控制气道炎症，有可能降低轻度哮喘患者的血压水平[8]。抗胆碱能药物和茶碱类药物在哮喘中应用广泛，其对血压影响较小。抗胆碱能支气管扩张剂可推荐给不能接受β2-受体激动剂的哮喘患者或由β-B 诱导的哮喘发作的患者。

IgE 通过激活肥大细胞 FcεR1 受体参与血管的重塑，其中 IL-6 是关键介质之一，其通过促进 ROS 的产生并降低内皮细胞中磷酸化内皮一氧化氮合酶 (p-eNOS) 的水平，从而导致内皮功能障碍引起血压升高[44]。抗 IgE 单克隆抗体奥马珠单抗能阻断 IgE 与炎症细胞上的 FcεRI 和 CD23 受体结合，从而减轻 Th2 型炎症免疫反应[45]，不仅能减轻哮喘症状，减少哮喘急性发作，还可显著减少口服激素量[46]。因此，抗 IgE 抗体可抑制 Ang II 诱导的病理性血管重塑和高血压，抗 IgE 治疗可能成为血清 IgE 水平高或有过敏性疾病史的高血压患者的新途径。

## 四、哮喘和高血压的非药物治疗

不良的生活方式（如高盐摄入、肥胖、吸烟、饮酒、久坐、体力活动减少等）可导致高血压和哮喘患病率的增加。改变生活方式(限钠、改变饮食结构、节制饮酒、健康饮食、规律运动、控制体重、戒烟等)作为降压的一线治疗措施，不仅可增强降压的效果，且可显著改善高血压患者的预后，并可对哮喘的控制和预后产生有益影响[47,48]。

## 五、小结与展望

高血压和哮喘共病与共同的遗传失调、系统性炎症、不良生活方式均有关。平滑肌异常收缩和增殖、血管功能障碍和全身炎症是哮喘和高血压的共同特征。1 型和 17 型炎症通路对高血压合并哮喘的发生机制值得关注。高血压合并哮喘患者药物治疗时需要考虑到降压药和哮喘控制药物之间的相互影响，推荐使用 CCB、ARB 作为高血压合并哮喘患者的首选降压药物。如降压效果较差或合并其他疾病可选择低剂量噻嗪类利尿剂和选择性β-B。良好的生活方式对上述两种疾病的治疗具有重要意义。

**参考文献**

[1]中国心血管健康与疾病报告 2021 概要[J].中国循环杂志,2022,37(06):553-578.
[2] Huang K, Yang T, Xu J, et al. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study. Lancet. 2019;394(10196):407-418.
[3]林江涛,邢斌,唐华平,et al.我国城区支气管哮喘急性发作住院患者死亡及危险因素情况调查分析[J].中华医学杂志,2018,98(34):2760-2763.
[4]老年人支气管哮喘诊断与管理中国专家共识[J].中华医学杂志,2020,100(38):2970-2981.
[5]Lee KH, Lee HS. Hypertension and diabetes mellitus as risk factors for asthma in Korean adults: the Sixth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. Int Health. 2020;12(4):246-252.
[6]Dogra S, Ardern CI, Baker J. The relationship between age of asthma onset and cardiovascular disease in Canadians. J Asthma. 2007;44(10):849-854.
[7]Ferguson S, Teodorescu MC, Gangnon RE, et al. Factors associated with systemic hypertension in asthma. Lung 2014; 192:675-83.
[8]Christiansen SC, Schatz M, Yang SJ, et al. Hypertension and asthma: a comorbid relationship. J Allergy Clin Immunol Pract 2016;4:76-81.
[9]]Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a populationbased study and a systematic review of the literature. Chest 2005;127:1952-9.
[10]Bragina EY, Goncharova IA, Garaeva AF, et al. Molecular Relationships between Bronchial Asthma and Hypertension as Comorbid Diseases. J Integr Bioinform. 2018;15(4):20180052.
[11]Zolotareva O, Saik OV, Königs C, et al. Comorbidity of asthma and hypertension may be mediated by shared genetic dysregulation and drug side effects. Sci Rep. 2019 Nov 8;9(1):16302.
[12]Chen S, Deng Y, He Q, et al. Toll-like Receptor 4 Deficiency Aggravates Airway Hyperresponsiveness and Inflammation by Impairing Neutrophil Apoptosis in a Toluene Diisocyanate-Induced Murine Asthma Model. Allergy Asthma Immunol Res. 2020 Jul;12(4):608-625.
[13]Qi HM, Cao Q, Liu Q. TLR4 regulates vascular smooth muscle cell proliferation in hypertension via modulation of the NLRP3 inflammasome. Am J Transl Res. 2021 Jan 15;13(1):314-325.
[14]Godin N, Liu F, Lau GJ, et al. Catalase overexpression prevents hypertension and tubular apoptosis in angiotensinogen transgenic mice. Kidney Int. 2010 Jun;77(12):1086-97.
[15]Mitsunobu F, Yamaoka K, Hanamoto K, et al. Elevation of antioxidant enzymes in the clinical effects of radon and thermal therapy for bronchial asthma. J Radiat Res. 2003 Jun;44(2):95-9.
[16]Chung F. Anti-inflammatory cytokines in asthma and allergy: interleukin-10, interleukin-12, interferon-gamma. Mediators Inflamm. 2001 Apr;10(2):51-9.
[17]Tinsley JH, South S, Chiasson VL, et al. Interleukin-10 reduces inflammation, endothelial dysfunction, and blood pressure in hypertensive pregnant rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2010 Mar;298(3):R713-9.
[18]Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. Nature 2017;542:177-85.
[19]Rasmussen F, Mikkelsen D, Hancox RJ, et al. High-sensitive C-reactive protein is associated with reduced lung function in young adults. Eur Respir J 2009;33:382-8.
[20]Moore WC, Hastie AT, Li X, et al. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. J Allergy Clin Immunol 2014;133(6):1557-63.e5.
[21]Raundhal M, Morse C, Khare A, et al. High IFN-γ and low SLPI mark severe asthma in mice and humans. J Clin Invest 2015;125:3037-50.

[22]Christiansen SC, Zuraw BL. Treatment of Hypertension in Patients with Asthma. N Engl J Med. 2019 Sep 12;381(11):1046-1057.
[23]Chen S, Agrawal DK. Dysregulation of T cell subsets in the pathogenesis of hypertension. Curr Hypertens Rep 2015; 17:8.
[24]Kocmalova M, Oravec M, Adamkov M, et al. Potassium ion channels and allergic asthma. Adv Exp Med Biol. 2015;838:35-45.
[25]Ochoa SV, Otero L, Aristizabal-Pachon AF,et al. Hypoxic Regulation of the Large-Conductance, Calcium and Voltage-Activated Potassium Channel, BK. Front Physiol. 2021;12:780206
[26]Liu S, Zhou B, Wang Y, et al. Pre-pregnancy Maternal Weight and Gestational Weight Gain Increase the Risk for Childhood Asthma and Wheeze: An Updated Meta-Analysis. Front Pediatr. 2020 Apr 3;8:134.
[27]Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. Pharmacol Res. 2017;122:1-7.
[28]Rastogi D, Fraser S, Oh J, et al. Inflammation, metabolic dysregulation, and pulmonary function among obese urban adolescents with asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2015;191:149–60.
[29]Seravalle G, Grassi G. Sympathetic nervous system, hypertension, obesity, and metabolic syndrome. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2016;23:175-179.
[30]Mao SQ, Sun JH, Gu TL, et al. Hypomethylation of interleukin-6 (IL-6) gene increases the risk of essential hypertension: a matched case-control study. J Hum Hypertens. 2017;31(8):530-536.
[31]He FJ, Tan M, Ma Y, et al. Salt Reduction to Prevent Hypertension and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2020;75(6):632-647.
[32]Boonpiyathad T, Sözener ZC, Satitsuksanoa P, et al. Immunologic mechanisms in asthma. Semin Immunol. 2019;46:101333.
[33]Javaid A, Cushley MJ, Bone MF. Effect of dietary salt on bronchial reactivity to histamine in asthma. BMJ. 1988;297(6646):454.
[34]中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J].中国心血管杂志,2019,24(01):24-56.
[35]Morales DR, Jackson C, Lipworth BJ, et al. Adverse respiratory effect of acute β-blocker exposure in asthma: a systematic review and meta analysis of randomized controlled trials. Chest 2014;145:779-86.
[36]Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta analysis. Ann Intern Med 2002;137:715-
[37]Millar EA, Angus RM, Hulks G, et al. Activity of the renin-angiotensin system in acute severe asthma and the effect of angiotensin II on lung function. Thorax 1994;49: 492-5.
[38]Kim MJ, Im DS. Suppressive effects of type I angiotensin receptor antagonists, candesartan and irbesartan on allergic asthma. Eur J Pharmacol. 2019;852:25-33.
[39]Tan WSD, Liao W, Zhou S, et al. Targeting the renin-angiotensin system as novel therapeutic strategy for pulmonary diseases. Curr Opin Pharmacol. 2018;40:9-17.
[40]Patel M, Kurade M, Rajalingam S, et al. Role of angiotensin II type 1 (AT1) and type 2 (AT2) receptors in airway reactivity and inflammation in an allergic mouse model of asthma. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2019;41(3):428-437.
[41]Oppenheimer J, Kelly HW. Could calcium channel blockers treat 2 illnesses with 1 pill?. Ann Allergy Asthma Immunol. 2017;119(6):473-474.
[42]Chiu KY, Li JG, Lin Y. Calcium channel blockers for lung function improvement in asthma: A systematic review and meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol 2017;119(6):518-523.e3.
[43]中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.支气管哮喘防治指南(2020 年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2020,43(12):1023-1048.
[44]Ge W, Guo X, Song X, et al. The role of immunoglobulin E and mast cells in hypertension. Cardiovasc Res. 2022 Jan 20:cvac010.
[45] Pelaia C, Calabrese C, Terracciano R, et al. Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness. Ther Adv Respir Dis. 2018 Jan-Dec;12:1753466618810192.
[46]蔡慧,墨玉清,薛小敏,et al.真实世界奥马珠单抗治疗中重度过敏性哮喘的疗效及安全性[J].中华临床免疫和变态反应杂志,2019,13(03):199-204.

[47]Nyenhuis SM, Dixon AE, Ma J. Impact of Lifestyle Interventions Targeting Healthy Diet, Physical Activity, and Weight Loss on Asthma in Adults: What Is the Evidence?. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(3):751-763.
[48]Andrianasolo RM, Kesse-Guyot E, Adjibade M, et al. Associations between dietary scores with asthma symptoms and asthma control in adults. Eur Respir J. 2018;52(1):1702572.